Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. - E. Bock

Der Einfluß von Fetten und Kohlenhydraten der Nahrung auf den Blutzucker, die veresterten und die freien Fettsäuren im Serum und den Respiratorischen Quotienten bei Stoffwechselgesunden und kompensierten Diabetikern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ulf Stein

aus Darmstadt

1963

7818

D e k a n : Professor Dr. H. H a r m s

1.Berichterstatter: Dozent Dr. M. E g g s t e i n

2.Berichterstatter: Professor Dr. E. B u d d e c k e

M E I N E R M U T T E R

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1) Allgemeiner Überblick über den Fettstoffwechsel 1
2) Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratmetabolismus 2
3) Diabetes 5
4) Eigene Fragestellung 7

Versuchsanordnung

1) Allgemeines 8
2) Einzelversuchsbedingungen 8
3) Methodik
   Bestimmung der freien Fettsäuren 10
   Bestimmung des Respiratorischen Quotienten 11
   Bestimmung des Blutzuckers 12
   Bestimmung der veresterten Fettsäuren 12
4) Statistische Berechnung 12

Eigene Ergebnisse

1) Kohlenhydratbelastung 13
2) Fettbelastung 24
3) "Fastenversuch" 34

Diskussion 37

Zusammenfassung 47

Literaturübersicht 49

Einleitung

1) Allgemeiner Überblick über den Fettstoffwechsel

Erst in den letzten zwei Jahrzehnten wurde der Fettstoffwechsel systematisch erforscht und seine große Bedeutung, vor allem die der unveresterten Fettsäuren, für den menschlichen Energiehaushalt erkannt, als der Kohlenhydratmetabolismus schon weitgehend in seinen Grundzügen entdeckt war. Auch heute noch ist der Fettstoffwechsel, besonders sein Regulationsmechanismus, nicht völlig geklärt.

Die nach einer reinen Fettmahlzeit resorbierten und teilweise im Magendarmkanal hydrolisierten Neutralfette erscheinen nach Resynthese in der Darmwand (16, 22) im Blut, wo sie die sogenannte alimentäre Lipämie verursachen. Diese Regel gilt für langkettige Fettsäuren. Neutralfette mit mittellangkettigen Fettsäuren, aufgebaut aus weniger als 12 C-Atomen, bewirken dagegen keinen Anstieg der Triglyceride in der peripheren Blutbahn, da sie direkt der Leber zugeführt werden (18, 19, 36). Aus dem Blut verschwinden die Chylomikronen - das sind bis zu 1 µ große Lipidtröpfchen - normalerweise sehr schnell. Die Halbwertszeit beträgt etwa 10 Minuten. Wahrscheinlich werden dabei die Neutralfette ohne vorherige Spaltung von den Zellen der Leber, des Herzens, der Fettdepots u. a. direkt aufgenommen (12).

Die Abspaltung der Fettsäuren, die als unveresterte oder freie Fettsäuren im Gewebe und im Blut erscheinen, wird von einer Lipoproteinlipase katalysiert (37, 38).

Der Fettsäureabbau vollzieht sich in Form der bekannten ß-Oxydation, die zu der aktivierten Essigsäure führt, wobei zu der Startreaktion neben dem Coenzym A (CoA) auch Adenosintriphosphat (ATP) notwendig ist.

Der Fettsäureaufbau besteht nicht in einer einfachen Umkehrung des Abbaues. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, daß als erste Zwischenstufe der Synthese Malonyl-CoA

gebildet wird (64, 44). Die erste Reduktionsstufe vom ß-Ketoacyl-CoA zum ß-Oxyacyl-CoA ist DPNH (Diphosphopyridinnucleotid) abhängig; bei der zweiten aber vom Crotonyl-CoA zum Butyryl-CoA bildet TPNH (Triphosphopyridinnucleotid) den Wasserstoffdonator (40, 54). Also auch auf dieser Stufe ist der Aufbau keine reine Umkehrung des Abbaues, bei dem der freiwerdende Wasserstoff auf FAD (Flavin-Adenin-Dinucleotid) übertragen wird. Die derart aufgebauten, mit CoA aktivierten Fettsäuren können nun in Glycerophosphat eingebaut werden. Als letzter Schritt zum Neutralfettmolekül wird der Phosphatrest durch eine Fettsäure ersetzt (39, 65).

2) Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratmetabolismus

Interessant sind nun die erst in letzter Zeit erkannten engen Verknüpfungen des Fettstoffwechsels mit dem der Kohlenhydrate. Seit den Versuchen von Schoenheimer und Rittenberg weiß man von dem regen Stoffwechselgeschehen im Fettgewebe (53). Stetten und Boxer konnten nachweisen, daß Ratten bei fettfreier Diät etwa 30% der zugeführten Glucose in Fett umwandeln (60). Der Weg führt bei dieser Umwandlung einmal über das bei der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure anfallende Acetyl-CoA, zum anderen über das aus der Glycolyse und dem Pentosephosphat- oder Warburg-Dickens-Horecker-shunt (WDH-shunt) gewonnene Glycerophosphat (67). 3 - 11% der Glucose soll nach Ashmore über diesen letzteren Weg abgebaut werden (5). Umgekehrt kann natürlich auch das bei der Lipolyse freiwerdende Acetyl-CoA zu Glucose und Glycogen aufgebaut werden; allerdings geschieht das in wesentlich geringerem Umfang (55, 56).
Das für die Fettsynthese notwendige TPNH liefert der oxydative Abbauweg der Glucose, aber auch die Reaktion im Zitronensäurezyklus, die durch eine Isocitricodehydrogenase katalysiert wird (54, 10).

ATP wird zur Hauptsache in der vom Zitronensäurezyklus abhängigen Atmungskettenphosphorylierung gewonnen. Auch für den reibungslosen Abbau der Fettsäuren ist der intakte Kohlenhydratstoffwechsel notwendig, da für das "Einschmelzen" der C_2-Bruchstücke der Zitronensäurezyklus verantwortlich ist. CoA, das die in der Lipolyse gewonnenen Essigsäuremoleküle in der aktivierten Form auf Oxalacetat überträgt, wird ebenfalls bei der Glucoseverbrennung , und zwar bei der oxydativen Decarboxylierung des Pyruvats, benötigt. Es handelt sich hierbei also um eine "Konkurrenz der Substrate". Wenn das Gleichgewicht dieser beiden Reaktionen durch Hemmung der einen zugunsten der anderen gestört ist, wäre es denkbar, daß die letztere in übermäßig starker Form abliefe (67).
Die Bedeutung der Fette liegt einmal in ihrer Funktion als Bausubstanz, andererseits werden sie in dem oben angedeuteten Abbau-Chema als Energiequelle benutzt.
Der rasche Umsatz der unveresterten Fettsäuren, deren Halbwertszeit 1 - 3 Minuten beträgt (25), ihr Schwund bei fastenden Menschen in den Kapillaren der Herzkranzgefäße - bis zu 14,8% - (6, 29) und der peripheren Blutstrombahn (23, 26, 30) - nicht aber im Gefäßgebiet des Gehirns (29) - und die Bestimmung des markierten CO_2-Gehaltes in der Ausatmungsluft nach einer Injektion mit ^{14}C-gekennzeichneten Fettsäuren (13) führten zu der Erkenntnis, daß die unveresterten Fettsäuren als die oxydierbare Fettfraktion, als direkte Energielieferanten also, dienen. Sie werden wahrscheinlich im Gewebe aus den Neutralfetten mobilisiert (30, 20), um bei Energiebedarf des Körpers vermehrt im Blut zu erscheinen. Man entdeckte nämlich, daß Glucosezufuhr den Spiegel der unveresterten Fettsäuren im Blut rapid senkt. Fasten bewirkte dagegen einen Anstieg schon nach einigen Stunden (17), wobei eine positive a.v. Differenz der freien Fettsäuren in den Koronargefäßen gefunden wurde (s.oben). Sie fiel nach einer Glucosegabe sofort auf Null (29).

Damit glauben Gordon und Cherkes, bewiesen zu haben, daß Glucose der bevorzugte Energielieferant ist. Für diese Feststellung sprechen auch die Versuche von C. v. Holt u. M., die bei fastenden Tieren, im Gegensatz zu wohlgenährten, ein starkes Absinken der Atmungs-CO_2 aus der Glucoseoxydation vorfinden (34), während Lossow und Chaikoff analog ein starkes Ansteigen der aus der Fettsäureverbrennung entstammenden Atmungs-CO_2 nachweisen konnten. Glucosefütterung hebt diese Wirkung auf, bremst also die Lipolyse (43).

Auch der Blutspiegel der Neutralfette sinkt nach Kohlenhydratgaben ab (20, 27). Es läßt sich damit sogar die alimentäre Lipämie unterdrücken, was Albrink u. M. zu der Hypothese veranlaßte, daß Glucose die Aufnahme der Triglyceride und der freien Fettsäuren in das Fettgewebe infolge einer Aktivierung dieses Gewebes erleichtere (1). Reine Fettgaben wirken sich nach Dole und Gordon auf den Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren nicht anders aus als bloßes Fasten (17, 29). Sie beobachteten nur einen mäßigen Anstieg, den auch Albrink und Neuwirth feststellten. Letztere gaben darüberhinaus 5 - 7 Tage lang fastenden Personen, deren unveresterte Fettsäuren teilweise bis auf 1,85 mÄq/l angestiegen waren, 60 g Fett und stellten einen bis zur Hälfte des Ausgangswertes gehenden Abfall der freien Fettsäuren fest. Sie deuteten dieses Phänomen als eine "Manifestation eines adaptiven Wechsels" im Sinne einer "vergrößerten Wirksamkeit des Fettstoffwechsels" (2). Hollenberg konnte gleichzeitig eine Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase bei 3 - 4 Tage lang fastenden Ratten nachweisen, die interessanterweise im Herzmuskel größer war als im Muskelgewebe des Diaphragma (33).

Das gegenseitige Reagieren der Blutspiegel von Fetten und Kohlenhydraten aufeinander konnte durch Untersuchungen des intrazellulären Fett- und Kohlenhydratmetabolismus weiter ergänzt werden. Seit den Versuchen von Stet-

ten und Boxer weiß man, daß die Synthese höherer Fettsäuren im Hunger reduziert ist (9). Die Einschränkung der Lipogenese aus C_2-Bruchstücken geht der Abnahme der zellulären Kohlenhydratvorräte parallel (46, 47, 48), während die Lipolyse zunimmt. Umgekehrt fördert die Zugabe von Glucose, bzw. Glucose und Insulin, zu Rattenleberschnitten die Synthese der Fettsäuren und die Veresterung von freien Fettsäuren zu Neutralfetten. Die Lipolyse dagegen wird gehemmt (50).
Aber nicht allein die Glucose hat Einfluß auf den Fettstoffwechsel, ähnlich wie sie wirken auch Aminosäuren (30), allerdings weniger ausgeprägt. Daneben ist der Blutspiegel an unveresterten Fettsäuren auch vom hormonellen und vegetativen System abhängig. So läßt zum Beispiel das adrenergische Nervensystem ebenso wie Adrenalin die freien Fettsäuren gleichzeitig mit Glucose vermehrt im Blut erscheinen, während adrenolytische Substanzen den Spiegel senken (17, 31), ebenso wie eine Ganglienblockade (8) und Insulin (17). Weitere erhöhte Werte der freien Fettsäuren fand man bei Schilddrüsenüberfunktion (52), bei Gaben von Wachstumshormon (51) und während der diabetischen Acidose (41).

3) Diabetes

Normalerweise verhalten sich Blutzucker und seine Metaboliten Pyruvat und Laktat zu den Blutneutralfetten und freien Fettsäuren im Serum gegenläufig (20, 27, 66) - außer nach Adrenalininjektionen (s. oben). Dekompensierte Diabetiker aber reagieren mit ihrem Blutzucker und -fetten gleichsinnig (3). Die gleiche Reaktion erfolgt nach Absetzen des Insulins, so daß es neben der Hyperglykämie zur symptomatischen Hyperlip-, bzw.Hyperlipidämie kommen kann (21).
Stetten, Klein und Boxer wiesen bei alloxandiabetischen Tieren nach, daß die Umwandlung von Glucose in Fett auf 5% des Normalmaßes herabgesetzt war (61, 62). Gleich-

zeitig war die Oxydation von markierter Glucose zu CO_2 verringert, allerdings verhältnismäßig weniger als die Lipogenese beeinträchtigt war (14). Auch Pyruvat (49), Laktat (24) und Acetat (11) wurden im Gegensatz zu Normaltieren wesentlich langsamer zu Fettsäuren umgewandelt. Insulin glich diesen Defekt aus (15). In der Leber normaler Ratten bewirkte Insulin sogar einen 10-fachen Anstieg der Lipogenese (63). Wieland und Neufeldt stellten ebenfalls mit markiertem Acetat fest, daß die Synthese der freien Fettsäuren beim Diabetes gehemmt ist, daß aber der Aufbau des Cholesterins in normaler Weise stattfindet, während andere Arbeiten sogar eine gesteigerte Cholesterinbildung nachweisen (68, 35). Daß beim Diabetes der Aufbau der Fette vermindert, ihr Abbau aber verstärkt und die Cholesterinbildung normal, bzw. auch erhöht ablaufen kann, erklären Wieland und Neufeldt (68) mit den zu den Endprodukten unterschiedlich beschrittenen Wegen. Es wurde bereits erwähnt, daß die Lipogenese keine bloße Umkehrung der Lipolyse ist. Die Cholesterinbildung läuft ebenfalls ab Acetyl-CoA über den von Lynen beschriebenen "ß-Hydroxy-ß-Methyl-Glutaryl-CoA-Zyklus" (HMG-Zyklus), über den auch die Ketonkörperbildung erfolgt, auf eigenen Wegen (45).
Die Störungen des Fettstoffwechsels im diabetischen Organismus lassen sich zum größten Teil als Folge der gestörten Glucoseverwertung erklären, da beide Stoffwechselsysteme eng miteinander korrelieren (s. oben). Insulin (4, 59) soll die Permeation der Glucose durch die Zellmembran erleichtern, die Hexokinasereaktion fördern und auf die Kondensation von Acetyl-CoA und Oxalessigsäure günstig einwirken (7). Beim Diabetiker, also im Insulinmangelzustand, werden die beiden Glucoseabbauwege, die Glycolyse und der WDH-shunt, und daran gekoppelt der Zitronensäurezyklus sehr viel langsamer ablaufen. Daher steht CoA, das nun bei der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure in geringerer

Menge gebunden wird, vermehrt dem Fettsäureabbau zur Verfügung, der durch freies CoA stimuliert wird (10). Außerdem kommt es durch die gesteigerte Lipolyse vor dem Zitronensäurezyklus zum Aufstau von Acetyl-CoA, das nun über den HMG-Zyklus zur Keton- und Cholesterinbildung führen kann. Darüberhinaus wird die Einschränkung der Lipogenese durch den Mangel an TPNH erklärt, und zwar soll der Umfang der Fettsäure- und Cholesterinbildung primär von der Menge des im WDH-shunt gewonnenen TPNH abhängig sein (57, 58). Nach heutiger Auffassung ist im diabetischen Organismus ebenfalls die Bildung von ATP herabgesetzt (59, 67).

4) Eigene Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, Stoffwechselzusammenhänge und -unterschiede bei Diabetikern im Vergleich zu Normalpersonen aufzuzeigen. Beide Vergleichsgruppen erhielten je eine Kohlenhydrat- und eine Fett-Testmahlzeit. Die in 1 1/4-stündlichem Abstand gemessenen Werte des Blutzuckers, des Respiratorischen Quotienten (RQ), der veresterten und freien Fettsäuren im Serum werden mit den Nüchternwerten und untereinander verglichen. Dabei wird gelegentlich auf die von Welge (66) während der gleichen Versuchsserie bestimmten Glucosemetaboliten Pyruvat und Laktat verwiesen. Außerdem wurde ein "Fastenversuch" einer Normalperson angeschlossen, dessen Ergebnisse ebenfalls im Zusammenhang mit den übrigen Werten diskutiert wird.

Versuchsanordnung

1) Allgemeines

Es wurden eine Gruppe von neun stoffwechselgesunden, jugendlichen Normalpersonen und eine Vergleichsgruppe von sieben bzw. sechs Diabetikern untersucht. Alle Diabetiker außer einem erhielten Insulin. Sie waren ebenfalls außer einem zum Zeitpunkt der Untersuchung optimal eingestellt. Die erhaltenen Werte dürften denen von mittleren bis schweren und befriedigend eingestellten Diabetikern entsprechen. Die beiden Gruppen bekamen im Abstand von zwei bis vier Tagen jeweils beide Testmahlzeiten, so daß ihre Werte infolge eigener Kontrollen gut untereinander verglichen werden können. Die Diabetiker erhielten ihre morgendliche Insulindosis nicht vor der jeweiligen Belastung sondern anschließend. Den "Fastenversuch" führte eine stoffwechselgesunde, jugendliche Probandin durch.

2) Einzelversuchsbedingungen

Nach einem fettfreien Essen am vorhergehenden Abend wurde zunächst morgens nüchtern der Respiratorische Quotient (RQ) gemessen, eine Viertelstunde später venöses Nüchternblut entnommen. Anschließend nahmen die Probanden das Testfrühstück ein, das bewußt nur übliche Mengen an Nahrungsmitteln enthielt:

a) bei der Kohlenhydratbelastung:
   150 g Graubrot mit Diabetikermarmelade und 100 g Kartoffeln; diese Mengen entsprechen etwa 90 g Kohlenhydraten, das sind ungefähr 380 Kalorien.
b) bei der Fettbelastung:
   30 g Leinöl (etwa 280 Kalorien Fett) und 100 g Kartoffeln (entsprechend etwa 20 g Kohlenhydraten, das sind ungefähr 80 Kalorien) als Geschmackskorrigens.

Daraufhin wurden in 1 1/4-stündigen Abständen fünfmal venöse Blutproben entnommen. Wir stauten dabei jeweils

Normalpersonen (n = 9)

Tho.	männl.	34 J.	Verschattung in der re. Lunge: Verdacht auf Tbc.
Str.	männl.	20 J.	seit 1 J. leichte chron. Nephritis.
Ke.	männl.	23 J.	
Ste.	männl.	20 J.	
Ba.	weibl.	23 J.	
Ky.	weibl.	23 J.	
Lu.	männl.	22 J.	
Hä.	weibl.	23 J.	
Lo.	männl.	31 J.	

Diabetiker (n = 7)

Fie.	männl.	57 J.	seit 1937 Diab.mell., der 20 J. lang diätetisch behandelt wurde; seit 1957 12 E. Dep.-Ins.,jetzt 36 E. Dep.-Ins.,Retinopath.diabet.
Ko.	männl.	49 J.	seit 10 J.Diab.mell., 40 bis 48 E. Dep.-Ins. täglich.
Wi.	männl.	60 J.	seit 2 J. Diab.mell.,28 E.Dep.-Ins./Tag.
Bu.	männl.	38 J.	seit 4 J. Diab.mell.,32 E.Dep.I.
Le.	weibl.	27 J.	seit 18 J.Diab.mell.,48 E.Dep.I. Retinopath.diab.,Bluthochdruck.
Ru.	männl.	49 J.	seit 6 J. Diab.mell., 2 Tabl. Rastinon/Tag, Hyperlipämie, labiler Hochdruck.
Alt.	männl.	16 J.	seit 1 J. Diab.mell., 20 E. Dep.I.

"Fastenversuch"

We.	weibl.	23 J.	

Tab. 1: Zusammenstellung sämtlicher Versuchspersonen

nicht länger als 20 - 30 sec..Vor jeder Blutentnahme bestimmten wir den RQ.
Auch beim "Fastenversuch" gaben wir am Abend vorher nur eine fettfreie Mahlzeit. An den zwei darauffolgenden Tagen wurden um $8^{\underline{00}}$, um $14^{\underline{00}}$ und um $20^{\underline{00}}$ Uhr die Blutproben entnommen und der RQ bestimmt. Am dritten Tag morgens führten wir eine Fettbelastung, wie oben beschrieben, durch.
Nach der Kohlenhydratbelastung des Diabetikers Ko. verfolgten wir nach einer intravenösen Insulininjektion (20 E. Alt-Insulin) im Abstand von zweimal 15 und einmal 30 min. die Werte von Blutzucker, veresterten und freien Fettsäuren. Die Versuchspersonen hielten während des Testes im Einzelzimmer strikte Bettruhe ein.

3) Methodik

Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum mit einer modifizierten Methode nach Dole (17):

Reagenzien:

Extraktionslösung:

40 Teile Isopropylalkohol,
10 Teile redestilliertes Heptan,
1 Teil 1n H_2SO_4.

Titrationslösung:

1Teil wässrige Lösung von 0,1%-igem Nilblau,
9 Teile redestilliertes Äthanol (90%-ig).

Titrationsapparat:

Agla Mikropipette mit Schlauchansatz,kombiniert mit N_2-Zuleitung. N_2 wurde über Pyrogallol und NaOH gereinigt.

Arbeitsvorschrift:

10 ml gewonnenes Blut (s. o.) wurden innerhalb von 10 min. zentrifugiert. 2 ccm Serum wurden mit 10 ccm Extraktions-

lösung durch heftiges Schütteln gemischt, dazu 4 ccm Heptan und 6 ccm Aqua bidestillata pipettiert. Nach wiederholtem Schütteln trennten sich innerhalb weniger Minuten zwei Phasen. Von der Oberphase wurden 5 ccm entnommen, mit 2 ccm Titrationslösung zusammengebracht und daraufhin mit 0,02 n NaOH titriert, indem Stickstoff, der CO_2 fernhalten sollte, während der Titration durch die Mischung perlte.

Berechnung

An Hand der verbrauchten NaOH errechneten wir nach Abzug des Leerwertes die äquivalenten Mengen an freien Fettsäuren im Liter Serum unter Zuhilfenahme eines aus Eichwerten mit Fettsäurelösungen täglich neu ermittelten Faktors.

Eichlösung:

1 µÄq Laurin- oder Myristinsäure pro 1 ccm Extraktionslösung.

Statt der oben angegebenen 2 ccm Serum wurden jeweils 2 ml H_2O eingesetzt. Dazu wurden z.B.

0,5 ccm Eichlösung + 9,5 ccm Extraktionslösung,
1 ccm Eichlösung + 9 ccm Extraktionslösung oder
2 ccm Eichlösung + 8 ccm Extraktionslösung gegeben.

Die weitere Bestimmung der freien Fettsäuren verlief wie oben beschrieben.

Der Korrekturfaktor ergab sich als Quotient aus der eingesetzten Menge an Fettsäure pro verbrauchter Menge an NaOH.

Die Eichwerte betrugen durchschnittlich für

0,5 µÄq eingesetzter Fettsäure 0,015 ml NaOH, für
1 µÄq eingesetzter Fettsäure 0,031 ml NaOH und für
2 µÄq eingesetzter Fettsäure 0,060 ml NaOH.

Der Korrekturfaktor betrug danach also: 33,0.

Den Respiratorischen Quotienten ermittelten wir mit Hilfe eines Gerätes der Firma Hartmann und Braun, Frankfurt/M.

Die Blutzuckerwerte wurden mit der Methode nach Hagedorn-Jensen und

die veresterten Fettsäuren im Serum mit der von Eggstein angegebenen Ferri-Hydroxamat-Methode (20) bestimmt.

Statistische Berechnung

Da uns in dieser Arbeit der unterschiedliche Verlauf der einzelnen Kurven interessiert, berechneten wir die Differenzen der einzelnen Kurvenwerte zum jeweiligen Nüchternwert mit ihren statistischen Streubereichen. Es ist verständlich, daß die Diabetiker mit ihren weiten Streubreiten vom eben nicht mehr Normalen bis zum hochpathologischen Bereich eine recht uneinheitliche Gruppe darstellen und als solche nur mit Vorbehalt zusammengefaßt werden können.

Nach folgenden Formeln errechneten wir die einzelnen Werte:

1) $M = \frac{\Sigma x}{n}$ = Mittelwert der einzelnen Meßwerte.

(x = Einzelmeßwert,
n = Anzahl der Fälle)

2) $G = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - M \cdot \Sigma x}{n - 1}}$ = Standardabweichung der Einzelwerte.

3) $GM = \frac{G}{\sqrt{n}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Prüfung der Signifikanz eines Mittelwertes wurde mit folgender Formel berechnet:

4) $t = \frac{M}{GM}$

Die dazu gehörende Wahrscheinlichkeit p läßt sich in den Geigytabellen Seite 26 (28) nachschlagen. Werte für p, die kleiner als 0,05 sind, werden als ausreichend für die Aussage "signifikant" angesehen.

Eigene Ergebnisse

1) Kohlenhydratbelastung

Es wurden der Blutzucker, der RQ, die veresterten und die freien Fettsäuren bei Normalpersonen und Diabetikern nach einer Mahlzeit von 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln untersucht, das sind etwa 380 Kalorien an Kohlenhydraten.

Blutzucker bei Normalpersonen nach Kohlenhydratbelastung (n = 9):

Der Nüchternmittelwert entspricht mit 85,1 ± 3,02 mg% der Norm. 1 1/4 Std. nach der Kohlenhydratbelastung ist der Blutzucker nur wenig und nicht signifikant auf 89,7 mg% angestiegen und fällt dann bis 2 1/2 Std. auf 88,1 mg% und bis zu 3 3/4 Std. auf 81,2 mg%, um darauf bis 5 Std. auf 82,7 mg% anzusteigen und bei 6 1/4 Std. mit 84,6 mg% wieder dem Nüchternwert zu entsprechen.
Mit der positiven Anfangs- und der geringen negativen Nachschwankung bleibt der Blutzucker praktisch im Nüchternbereich.

Blutzucker bei Diabetikern nach Kohlenhydratbelastung (n = 7):

Mit 173 ± 44,5 mg% liegt der Nüchternmittelwert über dem für Normalpersonen geltenden Normbereich. Nach 1 1/4 Std. ist der Anstieg um 113 ± 29,2 auf 285 mg% signifikant, ebenfalls der weitere Anstieg um 121 ± 39,6 gegenüber dem Nüchternwert auf 294 mg%. Auch der 3 3/4-Stundenwert liegt noch trotz eines geringen Abfalls gegenüber dem letzten signifikant um 94 ± 39,0 mg% mit 269 mg% über dem Nüchternwert. Der 5- und der 6 1/4-Stundenwert bleiben mit 228 bzw. 231 mg% auf etwa gleicher Höhe noch deutlich höher als der Ausgangswert.
Die Kurve beschreibt also eine starke positive Schwankung mit dem Maximum bei 2 1/2 Stunden, ohne mit dem folgenden Abfall den Nüchternwert wieder zu erreichen.

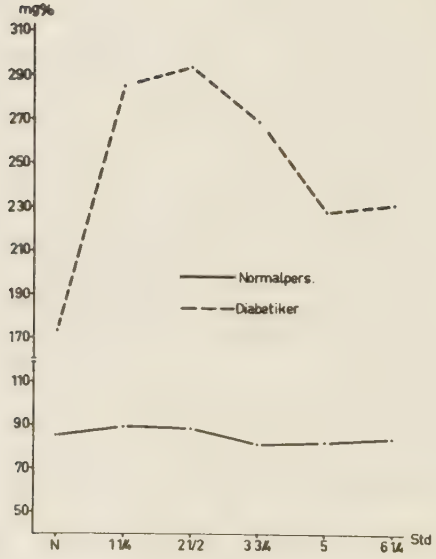

Abb.1: Postalimentäres Verhalten des Blutzuckers nach Belastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	85	78	83	77	83	78
Str.	80	82	82	68	74	74
Ke.	82	100	93	90	84	81
Ste.	80	73	86	73	79	83
Lu.	97	90	72	83	88	88
Hä.	87	78	79	58	78	101
Ky.	99	85	94	94	83	94
Ba.	69	91	87	83	98	85
Lo.	87	131	117	105	77	78
Mittelw.	85,1	89,7	88,1	81,2	82,7	84,6
Sigma		±19,29	±15,9	±14,86	±12,99	±9,56
Sigma M		±6,43	±5,3	±4,95	±4,33	±3,18
t		0,71	0,56	0,79	0,56	0,13
p		0,5	0,6	0,5	0,6	0,9

Tab.2: Das Verhalten des Blutzuckers in mg% nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen . Darunter die statistischen Grundwerte der jeweiligen Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Der RQ bei Normalpersonen nach Kohlenhydratbelastung (n = 5):

Der Nüchternmittelwert beträgt 0,90 ± 0,04, steigt während 1 1/4 Std. auf 0,96, nach 2 1/2 und 3 3/4 Std. auf 0,97 bzw. 0,99. Für beide Kontrollen läßt sich der Anstieg gegenüber dem Nüchternwert mit 0,07 ± 0,026 bzw. mit 0,09 ± 0,014 statistisch sichern. Es folgt ein Abfall auf 0,94 bei 5 Std. und nochmal der gleiche Wert bei 6 1/4 Stunden.

Der RQ zeigt einen deutlichen Anstieg gegenüber dem Nüchternwert mit dem Maximum bei 3 3/4 Std.; er fällt danach ab, ohne den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Fie.	104	164	171	141	134	117
Ko.	400	675	750	720	652	797
Wi.	115	247	247	216	151	116
Bu.	136	233	188	163	101	78
Le.	267	314	356	356	356	359
Ru.	114	194	176	174	110	82
Alt.	78	167	173	114	96	71
Mittelw.	173	285	294	269	228	231
Sigma		±77,02	±104,5	±103,1	±94,8	±157,7
Sigma M		±29,2	±39,6	±39,0	±35,9	±59,7
t		3,79	3,06	2,44	1,58	0,98
p		0,01x	0,02	0,05	0,2	0,4

Tab.3: Das Verhalten des Blutzuckers in mg% nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Der RQ bei Diabetikern nach Kohlenhydratbelastung (n = 4):

Der Nüchternmittelwert beträgt 0,87 ± 0,014, steigt bis zu 1 1/4 Std. auf 0,90 und bis zu 2 1/2 Std. auf 0,92, bleibt bis zum 5-Stundenwert auf 0,92 und fällt dann auf 0,91 bei der 6 1/4-Stundenkontrolle nur geringfügig. Die Kurve läßt nur ein geringes und träges Ansteigen erkennen; sie sinkt erst ab dem 5-Stundenwert gering.

x Die unterstrichenen Resultate gelten als "signifikant".

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Ba.	0,88	0,90	0,90	0,92	0,80	0,86
Ky.	0,88	0,98	0,97	0,96	0,95	1,00
Lu.	0,84	0,94	0,96	0,92	0,92	0,90
Hä.	0,89	0,90	0,88	0,97	0,85	0,88
Lo.	1,03	1,07	1,15	1,18	1,18	1,05
Mittelw.	0,90	0,96	0,97	0,99	0,94	0,94
Sigma		±0,046	±0,058	±0,033	±0,093	±0,058
Sigma M		±0,0206	±0,026	±0,0148	±0,0417	±0,026
t		2,43	2,69	6,08	0,87	1,31
p		0,1	0,05	0,01	0,5	0,3

Tab.4: Das Verhalten des RQ nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

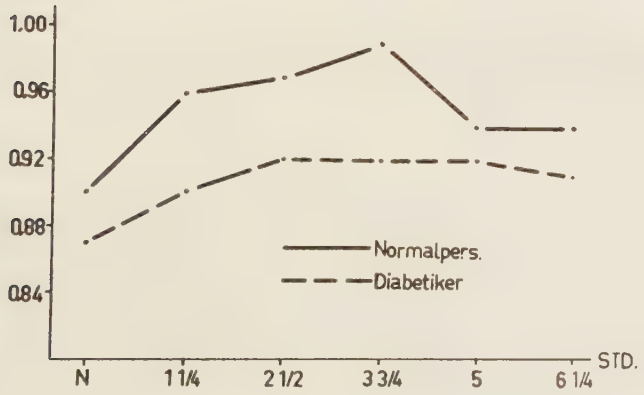

Abb.2: Postalimentäres Verhalten des RQ nach Belastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Bu.	0,90	0,89	0,87	0,88	0,92	0,90
Le.	0,84	0,89	0,90	0,86	0,88	0,87
Ru.	0,89	0,95	1,00	0,97	0,94	0,94
Alt.	0,85	0,89	0,92	0,95	0,96	0,94
Mittelw.	0,87	0,90	0,92	0,92	0,92	0,91
Sigma		±0,031	±0,06	±0,182	±0,033	±0,034
Sigma M		±0,015	±0,03	±0,091	±0,016	±0,017
t		2,0	1,75	0,55	3,76	2,36
p		0,2	0,2	0,7	0,05	0,1

Tab.5: Das Verhalten des RQ nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Veresterte Fettsäuren bei Normalpersonen nach Kohlenhydratbelastung (n = 8):

Der Nüchternmittelwert beträgt 353,1 ± 30,4 mg%. Schon bei 1 1/4 Std. ist der Abfall von 15,6 ± 5,85 auf 337,5 mg% signifikant. Die sinkende Tendenz läßt sich auch weiter über 2 1/2, 3 3/4 und 5 Std. mit 335,4 334,3 und 325,6 mg% verfolgen. Die letzten beiden Werte sinken mit 18,8 ± 6,85 bzw. 27,5 ± 5,86 mg% signifikant gegen den Nüchternwert ab, auch der 6 1/4-Stundenwert liegt noch mit 332,8 mg% statistisch gesichert um 20,3 ± 8,8 mg% unter dem Ausgangswert.
Die veresterten Fettsäuren sinken also bis zum minimalen Wert nach 5 Stunden, um dann bis zur 6 1/4-Stundenkontrolle leicht anzusteigen, ohne wieder in den Ausgangsbereich zu kommen.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	383	347		341	344	402
Str.	537	494	480	509	497	496
Ke.	275	281	280	247	243	262
Ste.	299	299	310	315	291	278
Lu.	291	277	278	278	278	262
Ky.	415	402	403	402	367	400
Ba.	307	303	307	304	303	306
Lo.	318	299	290	279	282	257
Mittelw.	353,1	337,5	335,4	334,3	325,6	332,8
Sigma		±16,58	±23,2	±19,4	±16,64	±24,98
Sigma M		±5,85	±8,8	±6,85	±5,86	±8,80
t		2,58	1,52	2,74	4,7	2,37
p		0,05	0,2	0,05	0,01	0,05

Tab.6: Das Verhalten der veresterten Fettsäuren in mg% nach einer Kohlenhydratbelastung von 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Veresterte Fettsäuren bei Diabetikern nach Kohlenhydratbelastung (n = 6):

Der Nüchternmittelwert beträgt 402,5 ± 38 mg%. Die 1 1/4-, 2 1/2- und 3 3/4-Stundenkontrollen lassen einen Abfall auf 387,8, 380,1 bzw. 377,6 mg% erkennen. Danach steigt die Kurve bei 5 Std. auf 387,3 mg% - dieser Wert liegt aber noch signifikant um 15,2 ± 5,78 mg% unter der Nüchternkontrolle - und bei 6 1/4 Std. auf 400,0 mg% an. Die Kurve beschreibt eine deutliche negative Schwankung mit ihrem Maximum bei 3 3/4 Std. und erreicht nach 6 1/4 Std. praktisch den Ausgangswert.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Pie.	411	386	379	354	403	412
Ko.	326	326	278	274	300	326
Wi.	437	445	424	443	438	425
Bu.	538	521	518	513	510	518
Le.	436	438	456	405	435	487
Alt.	267	211	226	277	238	232
Mittelw.	402,5	387,8	380,1	377,6	387,3	400,0
Sigma		±23,74	±24,71	±28,20	±14,14	±30,16
Sigma M		±9,69	±10,08	±11,52	±5,78	±12,30
t		1,52	2,22	2,16	2,60	0,17
p		0,2	0,1	0,1	0,05	0,9

Tab.7: Das Verhalten der veresterten Fettsäuren in mg% nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Freie Fettsäuren bei Normalpersonen nach Kohlenhydratbelastung (n = 9):

Der Nüchternmittelwert liegt bei 416 ± 31,8 µÄq/l. Ihm folgt ein signifikanter Abfall auf 235 µÄq/l während 1 1/4 Std. und bei der 2 1/2-Stundenkontrolle ein solcher auf 198 µÄq/l. Der Abfall gegen den Nüchternwert beträgt 181 ± 23,87 bzw. 218 ± 25,56 µÄq/l. Die 3 3/4-, 5- und 6 1/4-Stundenwerte zeigen einen starken Anstieg auf 246, 411 bzw. 587 µÄq/l. Nach 3 3/4 Std. liegt der Wert um 170 ± 41,96 µÄq/l signifikant unter und nach 6 1/4 Std. um 171 ± 72,78 µÄq/l signifikant über dem Nüchternwert. Die freien Fettsäuren fallen statistisch gesichert bis zum Tiefstpunkt bei 2 1/2 Std., um dann bis über den Ausgangswert signifikant nach 6 1/4 Std. anzusteigen.

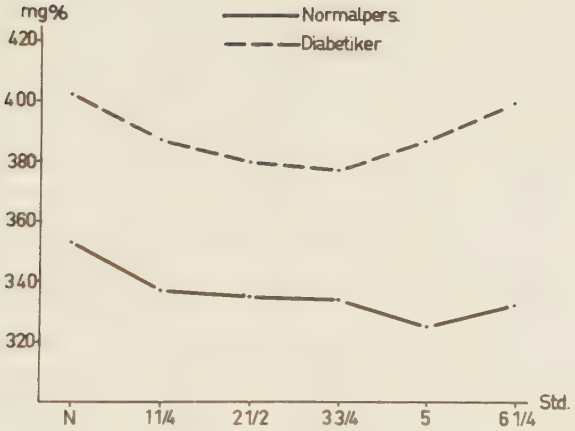

Abb.3: Postalimentäres Verhalten der veresterten Fettsäuren nach Belastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

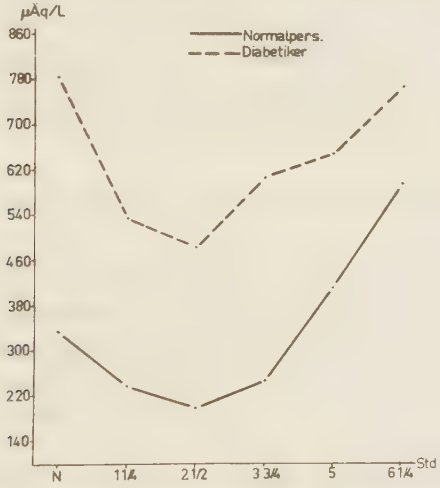

Abb.4: Postalimentäres Verhalten der freien Fettsäuren nach Belastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	332	232	149	182	249	376
Str.	465	315	216	282	747	1097
Ke.	431	216	232	348	597	630
Ste.	265	216	199	332	349	580
Ba.	492	237	187	187	580	680
Ky.	375	170	155	205	245	377
Lu.	344	172	172	240	310	395
Hä.	447	205	172	190	344	655
Lo.	600	350	300	250	282	495
Mittelw.	416	235	198	246	411	587
Sigma		±71,63	±76,7	±125,9	±179,7	±218,35
Sigma M		±23,87	±25,56	±41,96	±59,90	±72,78
t		7,62	8,55	4,06	0,089	2,34
p		0,001	0,001	0,01		0,05

Tab.8: Das Verhalten der freien Fettsäuren in µÄq/l nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Freie Fettsäuren bei Diabetikern nach Kohlenhydratbelastung (n = 7):

Der Nüchternmittelwert beträgt 783 ± 35,6 µÄq/l. Die 1 1/4- und 2 1/2-Stundenkontrollen lassen einen signifikanten Abfall auf 536 bzw. auf 483 µÄq/l um 247 ± 35,6 bzw. um 300 ± 60,4 µÄq/l erkennen. Es folgt ein Anstieg über 3 3/4, 5 bis 6 1/4 Std.,und zwar auf 608, 650 bzw. 770 µÄq/l.
Die Kurve beschreibt eine starke negative Schwankung bis zum statistisch gesicherten Minimum nach 2 1/2 Std.,um dann wieder anzusteigen. Der 6 1/4-Stundenwert liegt aber noch knapp unter dem Ausgangswert.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Fie.	701	347	368	417	484	835
Ko.	1265	1105	1065	1305	1250	1560
Wi.	580	282	265	299	382	415
Bu.	885	575	375	340	408	575
Le.	680	515	665	1240	1180	1060
Ru.	810	480	382	415	465	500
Alt.	565	450	282	250	382	450
Mittelw.	783	536	483	608	650	770
Sigma		±94,1	±159,5	±368,5	±286,1	±283,1
Sigma M		±35,6	±60,4	±139,2	±108,3	±107,0
t		7,00	4,92	1,25	1,23	0,12
p		0,001	0,01	0,3	0,3	

Tab.9: Das Verhalten der freien Fettsäuren in µÄq/l nach einer Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenz der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Wegen des hohen Blutzuckergehaltes des Diabetikers Ko. nach der Kohlenhydratbelastung gaben wir 20 Einheiten Alt-Insulin intravenös. Es folgte ein starker Abfall des Blutzuckers nach 1 Std.,und zwar von 598 (= 6 1/4-Stundenwert) auf 480 mg%, ebenfalls ein Abfall der veresterten Fettsäuren von 326 auf 275 mg% und ein solcher der freien Fettsäuren von 1560 auf 447 µÄq/l.

2) Fettbelastung

Hier wurden der Blutzucker, der RQ, die veresterten und die freien Fettsäuren bei Normalpersonen und Diabetikern nach 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln als Geschmackskorrigens untersucht.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	74	81	71	73	77	69
Str.	90	84	84		82	83
Ke.	76	74	75	74		74
Ste.	89	85	85	82	83	79
Lu.	79	80	81	74	81	80
Hä.	79	78	78	78	76	73
Ky.	79	70	69	70	70	67
Ba.	67	70	67	70	67	69
Mittelw.	79	78	76	74	76	74
Sigma		±5,09	±3,79	±4,10	±4,83	±4,96
Sigma M		±1,93	±1,43	±1,67	±1,97	±1,88
t		0,71	2,01	1,88	1,52	2,59
p		0,5	0,1	0,1	0,2	0,05

Tab.10: Das Verhalten des Blutzuckers in mg% nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Blutzucker bei Normalpersonen nach Fettbelastung (n=8):

Der Nüchternmittelwert von 79 ± 3,69 mg% liegt im Normbereich. Die Werte ab 1 1/4 bis 6 1/4 Std. lassen mit einer kleinen positiven Schwankung um 5 Std. eine Abfalltendenz erkennen:

78, 76, 74, 76 und 74 mg%, wobei der Abfall des letzten Wertes gegen nüchtern statistisch gesichert ist: 5 ± 1,88 mg%.
Der Blutzucker fällt also bis zum 6 1/4-Stundenwert signifikant ab.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Fie.	108	109	104	115	109	98
Ko.	423	426	409	404	409	396
Wi.	118	127	129	109	108	106
Bu.	120	112	115	121	120	117
Le.	128	215	251	273	275	297
Ru.	107	115	100	100	89	87
Alt.	109	107	92	82	87	89
Mittelw.	159	173	171	172	171	170
Sigma		±32,72	±49,57	±59,32	±60,13	±70,12
Sigma M		±12,3	±18,75	±22,4	±22,8	±26,8
t		1,14	0,66	0,58	0,53	0,41
p		0,3	0,6	0,6	0,7	0,7

Tab.11: Das Verhalten des Blutzuckers in mg% nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Blutzucker bei Diabetikern nach Fettbelastung (n = 7):

Auch hier liegt der Nüchternblutzuckerwert über dem Normalbereich: 159 ± 44,2 mg%. Die 1 1/4-Stundenkontrolle zeigt einen Anstieg auf 173 mg%. Diese Höhe wird praktisch bis zum 6 1/4-Stundenwert beibehalten: 171 mg% nach 2 1/2 Std.,172 mg% nach 3 3/4 Std.,171 mg% nach 5 Std. und 170 mg% nach 6 1/4 Stunden.

Unsere Fettbelastung führt bei den Diabetikern zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die nach 1 1/4 Stunde erreicht ist, ohne daß sich danach eine stärkere Abfalltendenz zeigt.

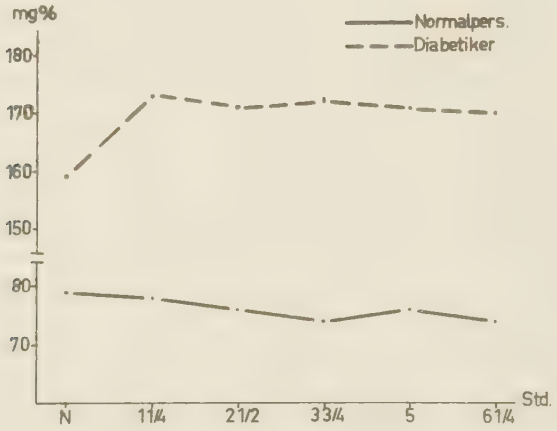

Abb.5: Postalimentäres Verhalten des Blutzuckers nach Belastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Der RQ bei Normalpersonen nach Fettbelastung (n = 5):

Der Nüchternmittelwert beträgt 0,89 ± 0,028. Ihm folgt ein leichter Anstieg über 1 1/4 Std. auf 0,90 bis zu 2 1/2 Std. auf 0,93. Danach sinkt der RQ deutlich: Nach 3 3/4 Std. auf 0,89, nach 5 Std. auf 0,85 und nach 6 1/4 Std. auf 0,84, wobei der Abfall der beiden letzten Werte gegen nüchtern signifikant ist: 0,04 ± 0,007 und 0,05 ± 0,01.

Die Kurve fällt also nach einem leichten Anstieg bis zu 2 1/2 Stunden signifikant gegen den Nüchternwert ab.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Ba.	0,88	0,83	0,94	0,86	0,83	0,80
Ky.	0,87	0,87	1,01	0,84	0,84	0,85
Lu.	0,84	0,85	0,90	0,85	0,83	0,81
Hä.	0,92	0,99	0,92	0,90		
Lo.	0,95	0,97	0,89	1,00	0,92	0,90
Mittelw.	0,89	0,90	0,93	0,89	0,85	0,84
Sigma		±0,042	±0,075	±0,032	±0,014	±0,020
Sigma M		±0,0188	±0,0338	±0,0143	±0,007	±0,01
t		0,42	1,18	0,14	4,3	5,0
p		0,7	0,3	0,9	0,02	0,01

Tab.12: Das Verhalten des RQ nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüternwert.

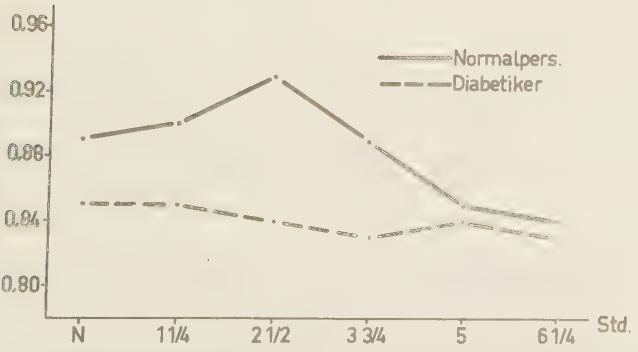

Abb.6: Postalimentäres Verhalten des RQ nach Belastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Der RQ bei Diabetikern nach Fettbelastung (n = 4):

Der Nüchternmittelwert beträgt 0,85 ± 0,004. 1 1/4 Std. später wird der gleiche Wert gemessen, danach fällt die Kurve leicht mit einer kleinen positiven Schwankung bei 5 Std.: 0,84 nach 2 1/2 Std., 0,83 nach 3 3/4 Std., 0,84 nach 5 Std. und 0,83 nach 6 1/4 Stunden.
Nach unserer Fettbelastung zeigt der RQ bei den Diabetikern eine Abfalltendenz ohne Anfangsanstieg.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Bu.	0,85	0,82	0,78	0,81	0,82	0,82
Le.	0,84	0,79	0,87	0,86	0,85	0,85
Ru.	0,85	0,91	0,86	0,86	0,84	0,84
Alt.	0,86	0,87	0,87	0,80	0,84	0,83
Mittelw.	0,85	0,85	0,84	0,83	0,84	0,83
Sigma		±0,048	±0,044	±0,039	±0,017	±0,0189
Sigma M		±0,024	±0,022	±0,019	±0,008	±0,0094
t		0,125	0,228	0,945	1,25	1,61
p			0,9	0,4	0,3	0,2

Tab.13: Das Verhalten des RQ nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Veresterte Fettsäuren bei Normalpersonen nach Fettbelastung (n = 8):

Der Nüchternmittelwert beträgt 338,8 ± 33,3 mg%. Der Spiegel steigt bis zu 1 1/4 Std. auf 349,2 mg%; bei 2 1/2 Std. wird der Anstieg auf 385,7 mg% gegen nüchtern signifikant: 46,9 ± 7,3 mg%, ebenfalls auch das weitere Ansteigen des 3 3/4-Stundenwertes auf 393,5 mg% um

54,6 ± 10,9 mg%. Es folgt ein Abfall auf 358,0 mg% bei der 5-Stunden- und auf 334,3 mg% bei der 6 1/4-Stundenkontrolle. Der 5-Stundenwert liegt noch mit einer Differenz von 19,1 ± 7,9 mg% gegen den Nüchternwert signifikant über diesem. Der 6 1/4-Stundenwert unterschreitet bereits die Ausgangskontrolle.
Die veresterten Fettsäuren zeigen einen starken Anstieg mit dem Gipfel bei 3 3/4 Stunden, um danach unter den Ausgangswert bei 6 1/4 Stunden abzusinken.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	438	431	497	480	419	373
Str.	533	509	617	660	551	472
Ke.	301	321	338	335	316	317
Lu.	248	270	284	302	286	273
We.	304	302	333	350	358	
Ba.	302	337	367	364	335	362
Lo.	308	316	332	334	316	281
Ste.	277	308	318	323	283	262
Mittelw.	338,8	349,2	385,7	393,5	358,0	334,3
Sigma		±20,37	±20,61	±31,20	±22,40	±46,07
Sigma M		±7,2	±7,3	±10,9	±7,9	±17,42
t		1,43	7,04	5,01	2,42	0,55
p		0,2	0,001	0,01	0,05	0,7

Tab.14: Das Verhalten der veresterten Fettsäuren in mg% nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Veresterte Fettsäuren bei Diabetikern nach Fettbelastung (n = 6):

Der Nüchternmittelwert liegt bei 426,0 ± 61,0 mg%. Die 1 1/4-, 2 1/2- und 3 3/4-Stundenkontrollen zeigen ein Ansteigen auf 448,8, 473,5 bzw. 486,5 mg%, wobei der Anstieg des letzten Wertes gegen nüchtern mit 60,5 ± 15,3 mg% signifikant ist. Der 5-Stundenwert liegt bei 468,0 mg% noch signifikant um 42,0 ± 14,8 mg% und gleichfalls der 6 1/4-Stundenwert bei 441,3 mg% noch deutlich über dem Nüchternwert.
Die Kurve beschreibt eine starke positive Schwankung mit dem Maximum bei 3 3/4 Std.,ohne den Ausgangswert nach 6 1/4 Std. wieder zu erreichen.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Fie.	500	475	526	529	535	525
Ko.	317	316	311	336	309	294
Wi.	402	444	462	461	454	418
Bu.	687	788	827	810	702	666
Le.	381	403	424	439	443	406
Alt.	269	267	291	344	365	339
Mittelw.	426,0	448,8	473,5	486,5	468,0	441,3
Sigma		±44,62	±50,33	±37,42	±36,54	±34,53
Sigma M		±18,2	±20,60	±15,30	±14,80	±14,20
t		1,25	2,32	3,94	2,82	1,08
p		0,3	0,1	0,01	0,05	0,4

Tab.15: Das Verhalten der veresterten Fettsäuren in mg% nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

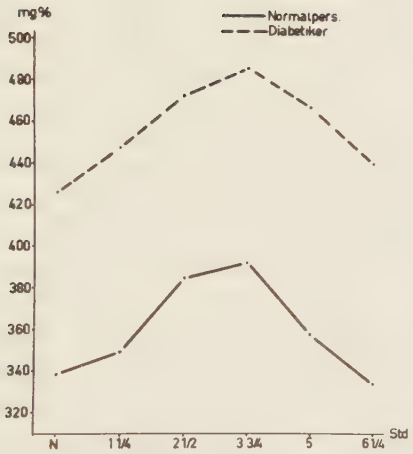

Abb.7: Postalimentäres Verhalten der veresterten Fettsäuren nach Belastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

Freie Fettsäuren bei Normalpersonen nach Fettbelastung (n = 9):

Der Nüchternmittelwert beträgt 403 ± 27,38 µÄq/l. Es folgt ein Abfall innerhalb von 1 1/4 Std. auf 348 µÄq/l um 55,0 ± 24,25 µÄq/l. Daraufhin steigt der Spiegel über 2 1/2, 3 3/4 und5 bis 6 1/4 Std. auf 500 µÄq/l um 97 ± 29,36 µÄq/l, bzw. auf 623 µÄq/l um 220 ± 34,53 µÄq/l, bzw. auf 685 µÄq/l um 282 ± 48,1 µÄq/l, bzw. auf 694 µÄq/l um 291 ± 49,4 µÄq/l gegen nüchtern. Alle Werte lassen sich statistisch sichern.
Die freien Fettsäuren steigen also nach einer negativen Anfangsschwankung bis zum 6 1/4-Stundenwert deutlich an.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Tho.	265	332	448	515	630	747
Str.	482	332	448	547	597	714
Ke.	431	382	465	765	696	615
Ste.	300	282	515	647	730	665
Lu.	480	310	600	535	465	450
Hä.	380	310	480	655	790	790
Ky.	450	380	430	635	755	775
Ba.	480	450	565	690	825	790
Lo.	380	365	550	615	680	700
Mittelw.	403	348	500	623	685	694
Sigma		±72,73	±88,09	±103,6	±144,3	±148,4
Sigma M		±24,25	±29,36	±34,53	±48,1	±49,46
t		2,27	3,23	6,29	5,82	5,85
p		0,05	0,02	0,001	0,001	0,001

Tab.16: Das Verhalten der freien Fettsäuren in µÄq/l nach einer Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

Freie Fettsäuren bei Diabetikern nach Fettbelastung (n=7):

Der Nüchternmittelwert beträgt 713 ± 72,8 µÄq/l. Nach einem Abfall innerhalb von 1 1/4 Std. auf 625 µÄq/l steigen die freien Fettsäuren nach 2 1/2 Std. auf 697 µÄq/l, nach 3 3/4 Std. auf 881 µÄq/l und nach 5 Std. bis auf 936 µÄq/l, um dann bis zu 6 1/4 Std. etwa gleich zu bleiben: 928 µÄq/l. Die letzten drei Werte weisen einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Nüchternwert auf: 167,7 ± 68,9, bzw. 223 ± 68,2, bzw. 215 ± 62,4 µÄq/l.
Die freien Fettsäuren beschreiben eine träge, negative Schwankung, die bis zum 2 1/2-Stundenwert anhält, um dann über den Nüchternwert hinaus anzusteigen.

Name:	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5	6 1/4
Fie.	651	368	551	852	1065	967
Ko.	930	895	846	1030	1060	1080
Wi.	597	665	796	980	910	850
Bu.	740	690	720	895	805	735
Le.	845	815	880	995	1050	1050
Ru.	830	565	600	665	815	915
Alt.	400	380	485	750	850	900
Mittelw.	713	625	697	881	936	928
Sigma		±133,1	±139,4	±180,9	±178,5	±164,6
Sigma M		±50,5	±52,8	±68,9	±68,2	±62,4
t		1,72	0,31	2,44	3,24	3,45
p		0,2	0,8	0,05	0,02	0,02

Tab.17: Das Verhalten der freien Fettsäuren in µÄq/l nach einer Fettbelstung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Diabetikern. Darunter die statistischen Grundwerte der Differenzen der Mittelwerte zum Nüchternwert.

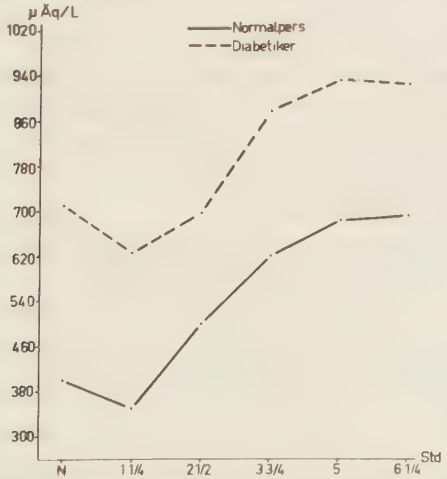

Abb.8: Postalimentäres Verhalten der freien Fettsäuren nach Belastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei Normalpersonen und Diabetikern.

3)"Fastenversuch"

Eine gesunde Normalperson fastete etwa 60 Stunden. Daraufhin führten wir mit ihr eine Fettbelastung durch. Es wurden die Werte des Blutzuckers, des RQ, der veresterten und der freien Fettsäuren im Serum gemessen.

Der Blutzucker während des "Fastenversuchs":

Der Nüchternwert beträgt 80 mg%, fällt bis um $14^{\underline{00}}$ Uhr des ersten Tages auf 69 mg% ab und behält dann etwa diesen Spiegel bis zum dritten Tag morgens vor der Fettbelastung bei. 1 1/4 Std. nach der Fettbelastung zeigt sich ein starker Anstieg auf 88 mg%. Nach einem Rückgang bei 2 1/2 Std. auf 74 mg% steigt der Wert über 3 3/4 Std. auf 79 und nach 5 Std. auf 92 mg% an.

Der RQ während des "Fastenversuchs":

Der Nüchternwert liegt bei 0,95. Es folgt ein Abfall während des ersten Tages: Um $14^{\underline{00}}$ Uhr beträgt der Wert nur noch 0,86, um $20^{\underline{00}}$ Uhr 0,73, am zweiten Tag morgens 0,66. Danach steigt der Wert bis $14^{\underline{00}}$ Uhr auf 0,73 und bleibt auf dieser Höhe bis zum Morgen des dritten Tages, um 1 1/4 Std. nach der Fettbelastung auf 0,81 anzusteigen und gleich wieder nach 2 1/2, bzw. 3 3/4 Std. auf 0,70, bzw. 0,73 abzufallen.
Der RQ fällt also bis zum Morgen des zweiten Fastentages kontinuierlich ab, gefolgt von einem leichten Anstieg auf 0,73. Dieser Wert wird bis zur Fettbelastung beibehalten, die nur von einer kurzen positiven Schwankung bei der 1 1/4-Stundenkontrolle auf 0,81 beantwortet wird.

Veresterte Fettsäuren während des "Fastenversuchs":

Der Nüchternwert beträgt 293 mg%. Um $14^{\underline{00}}$ Uhr des ersten Tages ist der Wert auf 257 mg% abgefallen. Es folgt ein

langsamer Anstieg. Am Abend des zweiten Tages ist der Ausgangswert mit 293 mg% wieder erreicht und am Morgen vor der Fettbelastung mit 304 mg% um 11 mg% höher. 1 1/4 Std. nach der Fettbelastung sinkt der Wert minimal auf 302 mg% und steigt danach kontinuierlich über 333 mg% nach 2 1/2 Std.,350 mg% nach 3 3/4 Std. bis 358 mg% nach 5 Std. an.
Die veresterten Fettsäuren beschreiben eine ausgedehnte negative Schwankung, deren aufsteigender Schenkel den Ausgangswert erst am zweiten Tag abends wieder erreicht und am Morgen des dritten Tages übertrifft.

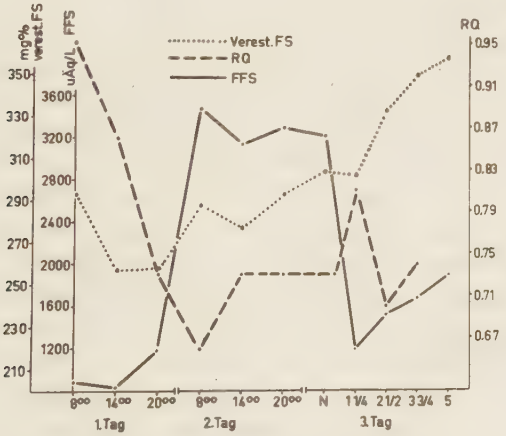

Abb.9: Das Verhalten von veresterten und freien Fettsäuren im Serum und des Respiratorischen Quotienten während zweier Fastentage und nachfolgender Belastung mit 30g Leinöl und 100 g Kartoffeln bei einer Normalperson.

Freie Fettsäuren während des "Fastenversuchs":

Der Ausgangswert liegt bei 880 µÄq/l. Nach einem geringen Abfall auf 830 µÄq/l um 14^{00} Uhr folgt ein Anstieg auf abends 1180 und am Morgen des zweiten Fastentages auf 3480 µÄq/l. Dieser Spiegel wird praktisch bis zum Morgen des dritten Tages beibehalten. Nach der Fettbelastung sinkt der Wert rapid auf 1190 µÄq/l nach 1 1/4 Std.,steigt aber ebenso stark und kontinuierlich bis zur 5-Stundenkontrolle auf 1895 µÄq/l wieder an.

Die einzelnen Werte des "Fastenversuchs":

I. Tag:	8^{00}	14^{00}	20^{00}
Blutz.	80	69	71
RQ	0,95	0,86	0,73
Verest.Fetts.	293	257	258
Freie Fetts.	880	830	1180

II. Tag:	8^{00}	14^{00}	20^{00}
Blutz.	69	65	69
RQ	0,66	0,73	0,73
Verest.Fetts.	288	277	293
Freie Fetts.	3480	3140	3300

Fettbelastung:

	Nü.	1 1/4	2 1/2	3 3/4	5
Blutz.	67	88	74	79	92
RQ	0,73	0,81	0,70	0,74	
Verest.Fetts.	304	302	333	350	358
Freie Fetts.	3220	1190	1515	1675	1895

Tab.18: Blutzucker und veresterte Fettsäuren in mg%, freie Fettsäuren in µÄq/l.

Diskussion

Das Mittel aller Nüchternblutzuckerwerte unserer Normalpersonen liegt mit 82 mg% im Normbereich. Der entsprechende Wert der untersuchten Diabetiker bewegt sich mit 166 mg% oberhalb der für Stoffwechselgesunde allgemein anerkannten Normgrenze von 120 mg% nüchtern. Bis auf eine Ausnahme (Ko.) können wir hier aber von befriedigend eingestellten Diabetikern sprechen.
Der RQ liegt nüchtern bei unseren Normalpersonen mit 0,90 vorwiegend im Bereich der Kohlenhydratverbrennung. Die Diabetiker deuten mit dem etwas tiefer liegenden Wert von 0,86 schon auf eine leicht höhere Energiegewinnung aus dem Fettabbau hin.
Die veresterten Fettsäuren im Serum, die als "Funktion der Neutralfette" (20) ein Maß für die Triglyceride darstellen, stimmen bei unseren Normalpersonen mit 345,9 mg% nüchtern mit den für Stoffwechselgesunde von Eggstein und Schettler gefundenen Werten von 315,5 ± 84 mg% überein (18, 19), während die untersuchten Diabetiker mit einem Nüchternmittelwert von 414,2 mg% auch hier von der Norm abweichen.
Für die freien Fettsäuren fanden wir bei den Normalpersonen einen Nüchternmittelwert von 409 µÄq/l. Das entspricht dem von Dole (17) angegebenen Nüchternspiegel von 315 bis 1210 µÄq/l. Die weite Differenz charakterisiert die große Stoffwechselaktivität der freien Fettsäuren, die im Laufe des Vormittags nach etwa 10 - 12-stündigem Fasten um durchschnittlich 200 bis 300 µÄq/l ansteigen sollen. Unsere Nüchterneinzelwerte der Normalpersonen bewegen sich in engeren Grenzen, und zwar zwischen 265 und 600 µÄq/l, was wahrscheinlich daran liegt, daß wir bei allen Untersuchten nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von genau 12 Stunden morgens nüchtern Blut abnahmen. Gordon und Cherkes finden bei 7 gesunden, jungen Männern entsprechende Nüchternwerte, die zwischen 200 und 800 µÄq/l schwanken (29).

Die von uns untersuchten Diabetiker weisen auch hier erhöhte Serumnüchternspiegel auf, und zwar in den Grenzen zwischen 400 und 1265 µÄq/l. Der entsprechende Mittelwert liegt bei 748 µÄq/l. Da, wie wir einleitend zeigten, die freien Fettsäuren als direkte Energielieferanten gelten (23, 26, 29), möchten wir ihre Erhöhung im Nüchternblut gegenüber Normalpersonen als Hinweis für eine gesteigerte Fettverbrennung der Gewebe auch schon bei befriedigend eingestellten Diabetikern werten.

Diskussion der Vergleichskurven der Kohlenhydratbelastung

Die Kohlenhydratbelastung mit 150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln - die darin enthaltene Kohlenhydratmenge entspricht etwa 380 Kalorien - läßt bei unseren beiden Vergleichsgruppen im wesentlichen die einzelnen kontrollierten Werte in der jeweils gleichen Richtung schwanken. Die Vergleichskurven unterscheiden sich allerdings im Niveau und in der Höhe ihres Ausschlages.
Der Blutzucker der Normalpersonen bleibt unter der Kohlenhydratzufuhr praktisch mit nur geringer Anfangserhebung und angedeuteter reaktiver Nachschwankung im Nüchternbereich, während er bei den Diabetikern den typisch hohen Anstieg bis zu 70% des Ausgangswertes bei der 2 1/2-Stundenkontrolle und danach nur einen trägen Abfall zeigt. Als Zeichen der gesteigerten Kohlenhydratverbrennung steigt bei beiden Versuchsgruppen der RQ an, bei den Normalpersonen signifikant um 10% bis zum 3 3/4-Stundenwert, um dann deutlich abzufallen, bei den Diabetikern aber von einem niedrigeren Nüchternwert aus um nur 5,7%. Das Maximum ist nach 2 1/2 Stunden erreicht, währt bis zur 5-Stundenkontrolle und fällt erst dann minimal ab. Wir möchten diesen Befund als Hinweis für die gehemmte Glukoseoxydation im Organismus des Diabetikers werten.
Die veresterten Fettsäuren der Normalpersonen sinken nach der Kohlenhydratgabe bis zum 5-Stundenwert um 7,8%, das sind 27,5 mg%, signifikant ab und steigen anschlie-

ßend nur gering an. Bei den Diabetikern fallen sie von einem höheren Nüchternwert maximal um 6,1%, das sind 24,9 mg%, bis zur 3 3/4-Stundenkontrolle ab, um dann wieder anzusteigen. Auch die freien Fettsäuren fallen bei beiden Gruppen ab. Diese Abnahme läßt sich statistisch sichern. Sie beträgt bei den Diabetikern, ausgehend von einem wiederum höheren Nüchternwert, bis zur 2 1/2-Stundenkontrolle 38,2%, das sind 300 µÄq/l. Nach 6 1/4 Stunden liegen die freien Fettsäuren nur 1,65%, also 13 µÄq/l, unter dem Ausgangswert. Bei den Normalpersonen nehmen die freien Fettsäuren dagegen bis zum 2 1/2-Stundenwert um 52,5% ab, hier 218 µÄq/l. Der folgende Anstieg übertrifft nach 6 1/4 Studen die Nüchternkontrolle signifikant um 41,2%. Auch er ist deutlicher als der bei beiden Gruppen später einsetzende Anstieg der veresterten Fettsäuren.

Zunächst überrascht das Verhalten der freien Fettsäuren unserer Diabetiker, würde man doch einen geringeren Abfall als bei Normalen mit nachfolgendem früheren und steileren Wiederanstieg erwarten, und zwar aus folgendem Grund: Dole (17) und Gordon (29) weisen das Zurückdrängen der freien Fettsäuren aus dem Blut mit Glucosegaben nach. Raben und Hollenberg (50) zeigen, daß Glucose, bzw. Glucose und Insulin, die Mobilisation von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe hemmen und ihre Veresterung fördern. Andere Autoren (9, 46, 47, 48) beschreiben eine gebremste Lipogenese und gesteigerte Lipolyse während eines Kohlenhydratmangelzustandes, bzw. bei einer Einschränkung des Glucoseabbaues infolge des daraus resultierenden TPNH-Mangels und der Anhäufung des bei der oxydativen Decarboxylierung des Pyruvats nicht gebrauchten Coenzyms A (s. oben). Der Diabetiker ist aber gerade durch seine Glucoseverwertungsinsuffizienz gekennzeichnet. Er kann mit keinem geordneten Glucoseabbau seinen Energiebedarf decken und auf die Fettsynthese fördernd einwirken. Er kann dabei also auch keine

Fette einsparen. Es werden im Gegenteil die Fette vermehrt zur Energiegewinnung herangezogen. In der diabetischen Acidose werden sie fast ausschließlich abgebaut. Wir finden hier überhöhte Spiegel der freien Fettsäuren im Blut (41) und sogar gesteigerte Neutralfettwerte (21), die als "Transportlipämie" gedeutet wurden. Da die Diabetiker also eher in einen Kohlenhydratmangelzustand des Gewebes kommen als Normalpersonen und sie daher auch eher die freien Fettsäuren als Energiequelle benötigen (s. auch oben die erhöhten Nüchternwerte der Diabetiker), müßten diese bei ihnen auch früher und höher im Blut ansteigen. Tatsächlich beobachten wir, daß die beiden schwersten Diabetiker Ko. und Le.,die mit 48 E. Insulin täglich substituiert werden, also kaum noch über eigene Regulationsmöglichkeiten verfügen, weniger als die Normalpersonen mit dem Spiegel ihrer freien Fettsäuren absinken und schon nach der 1 1/4-Stundenkontrolle trotz ihres hohen Blutzuckerwertes stark ansteigen. Auch Fie. mit 36 E. Insulin täglich reagiert noch ähnlich.
Die anderen Diabetiker (Insulinbedarf nur 20 - 32 E., bzw. 2 Tabletten Rastinon) senken den Spiegel ihrer freien Fettsäuren im Blut jedoch wider Erwarten stärker und länger, so daß sie nach 6 1/4 Stunden noch nicht ihren Ausgangswert erreichen. Wir leiten daraus ab, daß sie möglicherweise über eine größere eigene Insulinproduktion als die vorhergehenden drei Schwerkranken verfügen. Es scheint also an der Höhe des Insulinbedarfs und des damit verbundenen intrazellulären Kohlenhydratmangels des einzelnen Falles zu liegen, wie schnell und wie stark er auf Kohlenhydratgaben mit dem Abfall und dem Wiederanstieg seiner freien Fettsäuren im Blut reagiert. Warum die Normalpersonen aber mit den Werten ihrer freien Fettsäuren nach einer ausgiebigen negativen Schwankung so stark und schnell bis über den Nüchternwert, also relativ höher als die leichteren Diabetiker unserer Gruppe, ansteigen, obwohl der Abstand zur letzten

Kohlenhydratmahlzeit nur 6 1/4 Stunden beträgt, vermögen wir nicht eindeutig zu beantworten. Es scheint sich bei den Normalpersonen um eine aktive Stoffwechselgegenregulation zu handeln, zu der die Diabetiker mit ihrer verminderten Insulinproduktion nicht mehr fähig sind. Gordon (29) vermutet einen Zusammenhang mit der reaktiven Hypoglycämie. Auf diese Weise könnte man das Ausbleiben des starken Anstiegs bei Diabetikern gut interpretieren, da ja hier infolge des trägen Kohlenhydratabbaues eine reaktive Hypoglycämie ausbleibt (s. auch Welge (66), die diese Verzögerung an Hand des Blutpyruvat- und -laktatspiegels bei dieser Gruppe nachweist). Eggstein (20) berichtet von einem Diabetiker, dessen veresterte Fettsäuren nach einer Glucosebelastung nicht mit einem Abfall antworten. Auch unter unseren Diabetikern reagiert der schwerste Fall (Le.) nicht mit einer negativen Schwankung der veresterten Fettsäuren auf das Kohlenhydratfrühstück. Allerdings zeigen aber noch die freien Fettsäuren, als die stoffwechselaktivste Fettfraktion, ein Absinken innerhalb von 1 1/4 bis 2 1/2 Stunden, um danach mit dem Blutzuckerspiegel und den veresterten Fettsäuren gleichsinnig anzusteigen. Wir können hier also die Befunde von Albrink und Man bestätigen (3). Auch den erhöhten Nüchternblutwerten unserer Diabetiker für Blutzucker, veresterte und freie Fettsäuren, ebenfalls für Pyruvat und Laktat (66), muß im Vergleich zu den Normalpersonen ein gemeinsames Ansteigen dieser Werte vorausgegangen sein.
Wir versuchten darzustellen, daß auch schon befriedigend eingestellte Diabetiker zu Normalpersonen deutliche Unterschiede sowohl der Nüchternwerte als auch in der Reaktion auf eine Kohlenhydratbelastung aufweisen.

Diskussion der Vergleichskurven der Fettbelastung und des"Fastenversuchs"

Die Fettbelastung mit 30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln (das entspricht etwa 280 Kalorien vom Fett und etwa 80 Kalorien von den Kohlenhydraten her), die als Geschmackskorrigens gegeben wurden, führt bei unseren Normalpersonen zu einem signifikanten Abfall des Blutzuckers um 6,2% nach 6 1/4 Stunden, während die Diabetiker nach 1 1/4 Stunden sicher infolge der gleichzeitig zugeführten Kohlenhydrate einen Anstieg um 8,8% und dann praktisch ein Gleichbleiben des Blutzuckerspiegels aufweisen. Der RQ zeigt bei ihnen keine anfängliche Steigerung der Glucoseverbrennung, während dies bei den Normalpersonen der Fall ist (s. auch Welge, 66).
Die veresterten Fettsäuren erscheinen bei unseren Normalpersonen wie bei den Diabetikern vermehrt im Blut mit einem Gipfel (für beide Gruppen) nach 3 3/4 Stunden. Der Abfall des Blutspiegels der veresterten Fettsäuren der Diabetiker verläuft wesentlich träger als der bei Normalpersonen, der hier nach 6 1/4 Stunden den Ausgangswert erreicht. Damit können wir die Ergebnisse von Hirsch und Carbonaro bestätigen, die ebenfalls nach Fettbelastungen bei Diabetikern einen höheren Anstieg und ein längeres Verweilen der veresterten Fettsäuren im Blut nachwiesen (32).
Die Blutspiegel der freien Fettsäuren der Diabetiker reagieren auf unsere Fettbelastung fast genauso wie die der Normalpersonen. Allerdings liegen die Diabetiker auf einem höheren Niveau. Nach 1 1/4 Stunden stellen wir bei beiden Gruppen einen ähnlichen Abfall fest, den wir auf die mit dem Fett eingenommenen Kohlenhydrate zurückführen. Die Reaktion der veresterten Fettsäuren auf diese Kohlenhydratgabe ist nur bei den Normalpersonen durch ein gehemmtes Ansteigen während 1 1/4 Stunden nach dem Frühstück angedeutet. Es folgt bei beiden Gruppen ein Anstieg der freien Fettsäuren, der bei den Normalpersonen

etwas ausgeprägter ist, und zwar nach 6 1/4 Stunden um 291 µÄq/l, während er bei der diabetischen Gruppe nach einem minimalen Abfall während der letzten Stunde zur gleichen Kontrolle nur 215 µÄq/l beträgt.
Um die Regulationsprinzipien und damit auch die Unterschiede der Normalpersonen zu den Diabetikern nach der Fettbelastung besser verstehen zu können, schlossen wir einen "Fastenversuch" an.
Außer den veresterten Fettsäuren, die absanken, verhielten sich alle anderen gemessenen Werte ähnlich wie bei der Fettbelastung: Der Blutzucker sank - auch seine Metaboliten Pyruvat und Laktat (66) - zwischen $8^{\underline{00}}$ und $14^{\underline{00}}$ Uhr um 11 mg%, der RQ um 0,09 und die veresterten Fettsäuren um 36 mg%. Der Spiegel der freien Fettsäuren betrug schon morgens 880 µÄq/l und zeigte bis zum Mittag keinen Anstieg. Dazu ist zu sagen, daß der Wert sämtliche Nüchternwerte unserer übrigen Normalpersonen bei weitem übertrifft, daß wir allerdings die Kontrolle auch erst nach etwa 14 - 15 Stunden Nahrungskarenz im Gegensatz zu 12 Stunden bei allen übrigen Versuchspersonen durchführten. Dole (17) und Gordon (29) stellten nach einer Fettbelastung mit sogar 100 g Fett keinen Unterschied der entsprechenden Blutspiegel der freien Fettsäuren im Vergleich zum Fasten fest. Nach 10 - 12 Stunden stiegen bei beiden Versuchsreihen die Werte um 200 - 300 µÄq/l an. Da wir nach etwa 14 - 15 Stunden die freien Fettsäuren kontrollierten und wir den angegebenen hohen Spiegel fanden, nehmen wir an, daß wir schon im oder nach dem Anstieg die Blutprobe bestimmten. Da außerdem unsere Normalpersonen nach der gleichen Zeit einen entsprechend hohen Spiegel der freien Fettsäuren aufweisen, möchten wir mit Dole und Gordon annehmen, daß sich eine Fettbelastung auf den Blutspiegel der freien Fettsäuren nicht anders auswirkt als reines Fasten. Darüberhinaus zeigen bei letzterem auch der Blutzucker und seine Metaboliten (66) Übereinstimmung mit einer Fettbelastung, die sich

vom Fasten danach nur durch eine postalimentäre oder Transportlipämie unterscheidet. Wir können auf die Frage der nach einer Fettgabe gemessenen "spezifisch dynamischen Wirkung" (42) der Fette nicht näher eingehen. Sie braucht sich aber auch nicht in einem erhöhten Blutspiegel der freien Fettsäuren auszudrücken, da sie ebensogut vom intrazellulären Umbau in spezifisch menschliche Triglyceridmoleküle und der dabei freiwerdenden Energie herrühren könnte.

Was reguliert aber den Blutspiegel der Fette?

Albrink und Mitarbeiter nehmen an (1), daß die Glucose den ausschlaggebenden Regulator darstellt, nachdem sie mit Kohlenhydratgaben zu einer Fettmahlzeit sowohl den Anstieg der freien Fettsäuren als auch den der Neutralfette unterdrücken konnten, und zwar brauchten dazu diejenigen Probanden mit der höchsten alimentären Lipämie die höchsten Glucosegaben. Das deutet eine Abhängigkeit der im Blut auftretenden Fettspiegel von dem Kohlenhydratvorrat des Körpers an. Die Glucose soll danach das Fettgewebe zur vermehrten Aufnahme von Neutralfett und freien Fettsäuren aktivieren. Allerdings ist hierzu, wie wir an Hand unserer Diabetiker zeigen konnten, nicht nur die Glucose sondern auch Insulin notwendig. 20 E. Insulin i. v. bewirkten nach der Kohlenhydratbelastung bei Ko. einen starken Abfall der freien und der veresterten Fettsäuren, also auch der Neutralfette, und des Blutzuckers. Das spricht dafür, daß ein genügender und geregelter Kohlenhydratabbau ausschlaggebend für das Verschwinden der alimentären Lipämie und das Niederhalten des Blutspiegels der freien Fettsäuren ist. Wir möchten darüberhinaus mit Eggstein annehmen (20), daß Insulin einen direkten Einfluß auf die Chylomikronenaufnahme der Zellen ausübt.

Da Glucose der bevorzugte Energielieferant ist (29), vermuten wir nach unseren Ausführungen, daß ein energetisches Gleichgewicht aufrechterhalten wird, das primär

von den Kohlenhydratvorräten und erst sekundär vom Fett gedeckt wird. Direkt abhängig von der Verminderung, bzw. Einschränkung des Kohlenhydratabbaues und unabhängig von der Fettzufuhr wird der Energiebedarf zunehmend aus dem Fettabbau gewonnen. Es wäre demnach die Glucoseverbrennung der Regulator für die Fettmobilisation und damit auch für den Blutfettspiegel. Das zeigt auch unser "Fastenversuch",bei dem zunächst mit der Abnahme der Kohlenhydratvorräte im Blut und deren Oxydation die freien Fettsäuren im Blut ansteigen und zunehmend mehr Energie - gemessen am RQ - aus dem Fettabbau gewonnen wird. Erst später, nach dem zweiten Fastentag, steigen auch die veresterten Fettsäuren an. Allerdings müssen dem Körper dabei aktive Regulationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, da am Abend des ersten Fastentages und am nächsten Morgen Pyruvat und Laktat normale Blutspiegel aufweisen (s. Welge, 66), ebenfalls der Blutzucker konstant gehalten wird und trotzdem in hohem Maß Fette verbrannt werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die an den "Fastenversuch" angeschlossene Fettbelastung, die einen starken Anstieg des Blutzuckers und seiner Metaboliten (s. Welge, 66), eine nur kurze, mäßige, positive Schwankung des RQ, einen sehr ausgeprägten Abfall der freien Fettsäuren - als Ausdruck eines "adaptiven Wechsels"? (2) - und danach einen starken Anstieg zeigt. Die veresterten Fettsäuren weisen nach einem minimalen Abfall einen länger als bei den übrigen Belastungen der Normalpersonen anhaltenden Anstieg auf.

Bei der postprandialen Lipämie im Anschluß an die eingehaltene Nahrungskarenz können wir ebenfalls keinen verdrängenden Effekt der Fette auf die Kohlenhydrate nachweisen (s. auch Welge, 66), vielmehr steigen die veresterten Fettsäuren bis zur 5-Stundenkontrolle wahrscheinlich als Ausdruck des eingeschränkten Glucoseabbaues an, worin eine aktive Anpassung des Organismus

an die Fastenbedingungen gesehen werden kann.
Ebenfalls eine länger anhaltende, aber auch höhere alimentäre Lipämie als die Normalpersonen zeigen unsere Diabetiker nach einer Fettbelastung (s. oben). Wir deuten sie nach diesen Ausführungen als Zeichen einer hier allerdings passiv beeinträchtigten Kohlenhydratutilisation und des sie bedingenden Insulindefizits. Daß bei unseren Stoffwechselgesunden nach der Fettbelastung die freien Fettsäuren gegen den Nüchternwert höher ansteigen als die bei den Diabetikern, obwohl die letzteren trotz ihrer guten Einstellung doch auch hier wieder eher in einen Kohlenhydratmangelzustand kommen müßten, ist nach der geringen gleichzeitig mit dem Leinöl zugeführten Menge an Glucose sicher kaum als aktive Reaktion analog der reaktiven Hypoglycämie zu werten (s. oben). Da der Fastenanstieg gleiche Werte aufweist, möchten wir die Zunahme der freien Fettsäuren im Blut der Normalpersonen auf einen relativen Kohlenhydratmangel zurückführen. Daß der Spiegel der freien Fettsäuren der Diabetiker weniger ansteigt, liegt wahrscheinlich daran, daß sie von Anfang an wesentlich höher mit ihren Werten liegen, zum anderen aber auch, daß sie zunächst befriedigend eingestellt waren.
Wir versuchten wie bei der Kohlenhydratbelastung nachzuweisen, daß sich die gleiche Gruppe von Diabetikern auch nach einer Fettbelastung deutlich von den Normalpersonen unterscheidet. Gleichzeitig versuchten wir, die Unterschiede mit den bisher bekannten Tatsachen zu verknüpfen und zu erklären.

Zusammenfassung

Einleitend erläuterten wir den Fettstoffwechsel und die wichtigsten bekannten Beziehungen zum Kohlenhydratmetabolismus. Anschließend sprachen wir über den Diabetes mellitus.

Wir untersuchten bei einer Gruppe von neun Normalpersonen und einer zweiten Vergleichsgruppe von sieben Diabetikern die Serumkonzentrationen von veresterten und freien Fettsäuren, den Blutzucker und den RQ nach einer Kohlenhydrat- (150 g Graubrot und 100 g Kartoffeln) und einer Leinölbelastung (30 g Leinöl und 100 g Kartoffeln) über 6 1/4 Stunden mit 1 1/4-stündlichen Intervallen. Außerdem wurde ein "Fastenversuch" angeschlossen, dessen Ergebnisse im Zusammenhang mit denen der anderen Versuchsreihen diskutiert wurde.

Nach der Kohlenhydratbelastung zeigte der Blutzucker [illegible] Normalpersonen nur eine geringe positive Anfangsschwankung. Der RQ stieg bis zu 3 3/4 Stunden signifikant an. Die veresterten und die freien Fettsäuren fielen bis [illegible] 5-, bzw. bis zur 2 1/2-Stundenkontrolle statistisch gesichert ab, um anschließend wieder anzusteigen. Der Blutzucker und die Blutfette reagierten also gegensinnig.

Die entsprechenden Werte der Diabetiker unterschieden sich im Niveau, und ihre Kurven verliefen gegenüber denen der Normalpersonen zeitlich verschoben.

Der Blutzucker zeigte den bekannten hohen Gipfel nach der Kohlenhydratgabe. Der RQ stieg weniger hoch an als der bei den Normalpersonen, fiel aber auch später wieder ab. Die veresterten Fettsäuren stiegen nach ihrem Abfall schon nach 3 3/4 Stunden wieder an, und die Kurve der freien Fettsäuren verlief träger als die der normalen Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse wurden als Ausdruck der gehemmten Glucoseverwertung der Diabetiker gedeutet. Besonders fiel hier das Ausbleiben des starken

Anstiegs der freien Fettsäuren nach ihrem Abfall bei der Kohlenhydratbelastung auf. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung mit dem Fehlen der reaktiven Hypoglycämie des Diabetikers nach Glucosegaben.
Die Leinölbelastung ließ den Blutzucker der Normalpersonen signifikant absinken, auch der RQ fiel nach einer leichten positiven Anfangsschwankung ab, während die veresterten und die freien Fettsäuren, letztere nach einem anfänglichen geringen Abfall, stark anstiegen. Auch hier wieder zeigte sich das gegenläufige Verhalten von Blutzucker und Blutfetten.
Die Diabetiker reagierten ähnlich, allerdings stieg der Blutzucker, ohne danach eine stärkere Abfalltendenz erkennen zu lassen. Der RQ sank, ohne zunächst anzusteigen. Die veresterten Fettsäuren stiegen höher und länger an, während die freien Fettsäuren von einem höheren Niveau aus nicht ganz so stark anstiegen wie die der Normalpersonen.
Unsere befriedigend eingestellten Diabetiker zeigten also schon in ihren Nüchternwerten und noch deutlicher im Verlauf ihrer Kurven nach physiologischen Belastungen mit Nahrungskohlenhydraten und -fetten deutliche Unterschiede zu den Normalpersonen.
Der angeschlossene "Fastenversuch" ergab eine weitgehende Übereinstimmung seiner Ergebnisse mit denen der Fettbelastung. Wir diskutierten deshalb die Regulationsprinzipien für das vom Körper mit Hilfe von Kohlenhydraten und Fetten aufrechterhaltene energetische Gleichgewicht. Wir vermuten, daß dieses Gleichgewicht primär von der Menge der vorhandenen, ausnutzbaren Kohlenhydratvorräte abhängig ist.

Literaturübersicht

1) Albrink,J. Fitzgerald,J.R. Man,E.B. — Reduction of alimentary lipemia by glucose. Metabolism 7, 162 (1958)

2) Albrink,M.J. Neuwirth,R.S. — Effect of previous starvation on the response of plasma lipids and free fatty acids to a fat meal. J.clin.Inv. 39, 441 (1960)

3) Albrink,M.J. Man,E.B. — Serum triglycerides in health and diabetes. Diabetes 7, 194 (1958) zit. nach Eggstein (20)

4) Ammon,R. Dirscherl,W. — Fermente, Hormone, Vitamine Bd.2 Hormone Seite 19 G.Thieme Verlag 1960

5) Ashmore,J. Kinoshita,J.H.et al. — Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. J.biol.Chem. 220, 619 (1956)

6) Ballard,F.B. Dauforth,W.H. — Myocardial metabolism of fatty acids. J.clin.Inv. 39, 717 (1960)

7) Beatty West — Effect of succinic and malic acids and fructose on ketosis in alloxan-diabetic rats. J.biol.Chem. 215, 661 (1955)

8) Bogdonoff,M.D. Weissler,A.M. — The effect of automatic ganglionic blockade upon serum free fatty acid. J.clin.Inv. 39, 959 (1960)

9) Boxer,G.E. Stetten,D.jr. — The role of thiamine in the synthesis of fatty acids from carbohydrate precursors. J.biol.Chem. 153, 607 (1944)

10) Brady,R.O. Abdel-Megid,M. Stadtman,E.R. — The effects of citrate and coenzyme A on fatty acid metabolism. J.biol.Chem. 222, 795 (1956)

11) Brady,R.O. Gurin,S. Biosynthesis of labeled fatty acids and cholesterol in experimental diabetes. J.biol.Chem. 187, 589 (1950)

12) Bragdon,J.H. Gordon,jr. Tissue distribution of C^{14} after the intravenous injection of labeled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. J.clin.Inv. 37, 574 (1958)

13) Calla,Mc.C. Gates,H.S.jr. Gordon,jr. CO_2 excretion after the intravenous administration of albumin-bound palmitate-1-C-14 to intact rats. Arch.Biochem.Biophys. 71, 346 (1957)

14) Chernick,S.S. Chaikoff,I.L. et al. Lipogenesis and glucose oxydation in the liver of the alloxan-diabetic rat. J.biol.Chem. 186, 527 (1950)

15) Chernick,S.S. Chaikoff,I.L. Insulin and hepatic utilization of glucose for lipogenesis. J.biol.Chem. 186,535 (1950)

16) Dawson,A.M. Isselbacher,K.J. The esterification of palmitate-1-C^{14} by homogenates of intestinal mucosa.

17) Dole,V.P. Relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J.clin.Inv. 35, 150 (1956)

18) Eggstein,M. Über die Auswirkung verschiedener Nahrungsfette auf den Blutfettspiegel. Fortschr. d. Med. 12, 327 (1959)

19) Eggstein,M. Schettler,G. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen. Klin.Wschr. 37, 9, 485 (1959)

20) Eggstein,M. Chemie, Physiologie und Pathologie der Plasmaneutralfette. Habilitationsschrift Marburg/L.1960

21) Eggstein,M. Die symtomatischen Lipidämien. Klin.der Gegenwart 9, 493 (1960)

22) Elkes,J.J. Frazer,A.C. Stewart,H.C. The composition of particles seen in normal human blood under dark-ground illumination. Am.J.Physiol. 95, 68 (1939)

23) Estes,E.H.jr. The effect of insulin and nefa release from the human leg. J.clin.Inv. 38, 2131 (1959)

24) Felts,J.M. Chaikoff,I.L. Osborn,M.J. Insulin and the fate of lactate in the diabetic liver. J.biol.Chem. 191, 683 (1951)

25) Fredrickson,D.S. Gordon,jr. The metabolism of albumin-bound C-14-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. J.Clin.Inv. 37, 1504 (1958)

26) Friedberg,S.J. Klein,R.F. et al. The characteristics of the peripheral transport of c^{14}-labeled palmitic acid. J.clin.Inv. 39, 1511 (1960)

27) Fröhlich,G. Über die Wirkung von Fetten und Kohlenhydraten auf die Esterfettsäuren im Serum und Glukose, Laktat und Pyruvat im Blut. Inauguraldissertation Marburg 1962

28) Geigy Wissenschaftliche Tabellen 1955

29) Gordon,R.S.jr. Cherkes,A. Unesterified fatty acid in human blood plasma. J.clin.Inv. 35, 206 (1956)

30) Gordon,jr. Cherkes,A. Unesterified fatty acids in human blood plasma. J.clin.Inv. 36, 810 (1957)

31) Hamlin,J.T. Hickler,R.B. Free fatty acid mobilisation by neuroadrenergic stimulation in man. J.clin.Inv. 39, 606 (1960)

32) Hirsch,E.F. Carbonaro,L. Serum esterified fatty acids with fat tolerance tests in diabetes mellitus. Arch.int.Med. 86, 519 (1950)

33) Hollenberg,C.H. The effect of fasting on the lipoprotein lipase activity of rat heart and diaphragma. J.clin.Inv. 39, 1282 (1960)

34) Holt,von,C. Schmidt,H. Der Anteil der Glukoseoxydation an der CO_2-Produktion der Ratte. Biochem.Zschr. 334, 545 (1959)

35) Hotta Chaikoff,I.L. Cholesterol synthesis from acetate in the diabetic liver. J.biol.Chem. 198, 895 (1952)

36) Kiyasu,J.Y. Bloom,B. Chaikoff,I.L. The portal transport of absorbed fatty acids. J.biol.Chem. 199, 415 (1952)

37) Korn,E.D. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. J.biol.Chem. 215, 1 (1955)

38) Korn,E.D. Quigley,T.W. Studies on lipoprotein lipase of rat heart and adipose tissue. Biochem. et Biophys.Acta 18,143 (1955)

39) Kornberg,A. Pricer,W.E.J. Enzymatic esterification of a-glycerophosphate by long chain fatty acids. J.biol.Chem. 204, 35 (1953)

40) Langdon,R.G. The requirement of TPNH in fatty acid synthesis. J.Am.chem.Soc. 77, 5190 (1955)

41) Laurell Biermann,E.L. An abnormality of nonesterified fatty acid metabolisn in diabetes mellitus. Diabetes 7, 189 (1958) zit. nach Eggstein (20)

42) Leuthardt,F. Lehrbuch der Physiolog. Chemie 13. Auflage 1957

43) Lossow,W.J. Chaikoff,I.L. Carbohydrate sparing of fatty acid oxydation. Arch.Bioch.Biophys.57,23 (1955)

44) Lynen,F. Zur Biosynthese der Fettsäuren.
Domagk,G.F. Biochem.Zschr. 335, 519 (1962)
45) Lynen,F. Der chem. Mechanismus der Acetessig-
Henning,U. säurebildung in der Leber.
et al. Biochem.Zschr. 330, 269 (1958)
46) Lyon,I. Fasting and hepatic lipogenesis
Masri,M.S. from C-14-acetate.
J.biol.Chem. 196, 25 (9152)
47) Masoro,E.J. Previous nutritional state and
Chaikoff,I.L. glukose conversion to fatty acid
in liver slices.
J.biol.Chem. 185, 845 (1950)
48) Numa,S. Zur Störung der Fettsäuresynthese
Matsuhashi,M. bei Hunger und Alloxan-Diabetes.
Lynen,F. Biochem.Zschr. 334,203 (1961)
49) Osborn,M.J. Insulin and the fate of pyruvate
Chaikoff,I.L. in the diabetic liver.
et al. J.biol.Chem. 193, 549 (1951)
50) Raben,M.S. Effect of glucose and insulin on
Hollenberg,C.H. the esterification of the fatty
acids by isolated adipose tissue.
J.clin.Inv. 39, 435 (1960)
51) Raben,M.S. Effect of growth hormone on plasma
Hollenberg,C.H. fatty acids.
J.clin.Inv. 38, 484 (1959)
52) Rich,C. Plasma nonesterified fatty acids
Biermann,E.L. in hyperthyreoid states.
Schwartz,J.L. J.clin.Inv. 38, 275 (1959)
53) Schoenheimer,R. Deuterium as an indicator in the
Rittenberg,D.J. study of intermediary metabolism.
J.biol.Chem. 114, 381 (1936)
54) Seubert,W. Die Synthese der Fettsäuren mit ge-
Greull,G. reinigten Enzymen des Fettsäurezyklus.
Lynen,F. Angew. Chem, 69, 359 (1957)
55) Shreeve,W. Pathways of carbohydrate formation
in man.
J.clin. Inv. 37, 999, (1958)

56) Shreeve,W.
Hennes,A.
Pathways of carbohydrate formation in man.
J.clin.Inv. 37, 1006 (1958)

57) Siperstein,M.D.
Fagan,V.M.
Studies on the relationship between glucose oxydation and intermediary metabolism.
J.clin.Inv. 37, 1185 (1958)

58) Siperstein.M.D.
Fagan,V.M.
Studies on the relationship between glucose oxydation and intermediary metabolism.
J.clin.Inv. 37, 1196 (1958)

59) Stadie,W.C.
Current concepts of the action of insulin.
Physiolog. Review 34, 52 (1954)

60) Stetten,D.jr.
Boxer,G.E.
Studies in carbohydrate metabolism.
J.biol.Chem. 155, 231 (1944)

61) Stetten,D.jr.
Klein,B.
Studies in carbohydrate metabolism.
J.biol.Chem. 159, 593 (1945)

62) Stetten,D.jr.
Boxer,G.E.
Studies on carbohydrate metabolism.
J.biol.Chem. 156, 271 (1944)

63) Stetten,D.jr.
Klein,B.
Studies in carbohydrate metabolism.
J.biol.Chem. 162, 377 (1946)

64) Wakil,S.J.
On the mechanism of fatty acid synthesis.
J.Am.Chem.Soc. 81, 2597 (1959)

65) Weiss,S.B.
Kennedy,J.
The enzymatic synthesis of triglycerides.
J.Am.chem.Soc. 78, 3550 (1956)

66) Welge,G.
Über den Einfluß von Fetten und KH der Nahrung auf den Zucker,den Laktat- u.Pyruvatspiegel im Blut u.den RQ bei Stoffwechselgesunden u. kompensierten Diabetikern.
Inauguraldissertation Tübingen 1963

67) Wieland,O. Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen.
8. Coll. der Ges.f.Physiol.Chem.1957
Springer Verlag 1958, Seite 86

68) Wieland,O.
Neufeldt,I. Zur Cholesterin- und Fettsäuresynthese in der diabetischen Rattenleber.
Hoppe Seyler's Zschr.f.physiol.Chem.
324, 101 (1961)

Herrn Professor Dr. med. H.- E. Bock, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. med. M. Eggstein für die Themenstellung und die Anleitung, die Durchführung der Analysen der veresterten Fettsäuren und für die freundliche Durchsicht dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 19.11.1936 wurde ich als Sohn des damaligen Studienassessors Wolf-Dietrich Stein und seiner Ehefrau Ellen, geborene Fette, in Darmstadt geboren. 1941 fiel mein Vater.

Ostern 1957 legte ich in Kassel die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1957 begann ich in Marburg/Lahn mein Medizinstudium, bestand nach den Sommersemester 1959 das Physikum, studierte während des ersten klinischen Semesters in Freiburg/Brsg. und kehrte dann nach Marburg zurück, wo ich im Herbst 1962 das Staatsexamen ablegte.

Im Winter 1963 zog ich, meinem Doktorvater folgend, nach Tübingen, wo ich die in Marburg begonnene Doktorarbeit beendete.

Vom 15.Mai 1963 bis zum 31.Juli arbeitete ich als Medizinalpraktikant in der hiesigen Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik und bin seit dem 1.August in der Medizinischen Klinik tätig.

Tübingen, im August 1963.

gez. Ulf Stein

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen